GREB1L 基因突变致后天性单侧肾萎缩 1 例并文献复习

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0505

孙涛[1] 彭映潮[2] 史卓[1] 高春林[1] 夏正坤[1*]

基金项目：江苏省医学创新团队课题（CXTDA2017022）

1.210002，江苏省南京市，东部战区总医院儿科

2.210002，江苏省南京市，南方医科大学第一临床医学院（东部战区总医院）儿科

*通讯作者：夏正坤，教授，主任医师，Email:njxzk@126.com

Acquired unilateral renal atrophy caused by *GREB1L* gene mutation: a case report and literature review

SUN Tao[1], PENG Yingchao[2], SHI Zhuo[1], GAO Chunlin[1], XIA Zhengkun[1]*

1. Department of Pediatrics, Jinling Hospital, Nanjing, 210002, China

2. Department of Pediatrics, Jinling Hospital, The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Nanjing, 210002, China

**Corresponding author: XIA Zheng-kun, E-mail: njxzk@126.com*

【摘要】 **目的** 探讨 *GREB1L* 基因突变致后天性单侧肾萎缩的特征。**方法** 回顾分析 1 例后天性单侧肾萎缩患儿的临床资料，并复习相关文献。**结果** 本例患儿 2 岁时以肾病综合征（Nephrotic syndrome,NS）起病，病程中出现右侧肾脏进行性萎缩，行相关检查排除激发因素所致，行全基因组测序显示 *GREB1L* 基因 c.4688A>G 杂合突变，突变源自母亲，该变异为罕见变异，并且具有不完全外显特性，多种蛋白质危害预测软件预测该突变为有害变异。**结论** 发现了新的 *GREB1L* 基因突变位点，可能拓展了与肾发育不良相关的基因突变谱和临床谱。

【关键词】*GREB1L* 基因突变；肾萎缩；肾病综合征；儿童；病例报告

【Abstract】 **Objective** To investigate the characteristics of acquired unilateral renal atrophy caused by *GREB1L* gene mutation. **Methods** The clinical data of a child with acquired unilateral renal atrophy was retrospectively analyzed, and the relevant literature was reviewed. **Results** This patient started with nephrotic syndrome (NS)

when he was 2 years old. During the course of the disease, he developed progressive atrophy of the right kidney, which was caused by related examinations to exclude trigger factors. Whole genome sequencing showed that the *GREB1L* gene c.4688A was performed. >G heterozygous mutation, the mutation originated from the mother, this mutation is a rare mutation, and has incomplete penetrance characteristics, a variety of protein hazard prediction software predicts this mutation as a harmful mutation. **Conclusion** The discovery of a new *GREB1L* gene mutation site may expand the gene mutation spectrum and clinical spectrum associated with renal dysplasia.

【Key words】*GREB1L* gene mutation；Renal atrophy；Nephrotic syndrome；Child；Case report

患儿，男，5 岁 2 个月，因“反复蛋白尿 3 年余”于 2021 年 4 月 14 日就诊我院。2018 年无明显诱因出现全身浮肿伴尿量减少于外院就诊，查 24 小时尿蛋白定量 4.864g，血生化示：白蛋白 14.9g/L，总胆固醇 11.02mmol/L，诊断“肾病综合征（Nephrotic syndrome,NS）”，予以足量醋酸泼尼松诱导治疗，足量激素治疗 4 周，尿蛋白未转阴，加用环孢素口服液早晚各 40mg 治疗，1 周后尿蛋白转阴。其后激素及环孢素按规律减量，减至小剂量时易复发，约 1~2 次/年。病程中定期复查发现右侧肾脏进行性萎缩，左侧肾脏大小正常，行泌尿系统 CT 及血管造影等检查排除了血栓、尿路梗阻、肿瘤及结核等继发因素所致的后天性肾萎缩。2021-04-14 因尿蛋白再次复发，至我科门诊就诊，查肾脏超声示：右肾 65*25mm，左肾大小正常。入院诊断：1.NS；2.右肾萎缩。入院查体：身高 110cm，体重 22kg，智力正常，心肺查体无明显异常，双下肢轻度浮肿。

入院完善相关检查。肾脏超声示：右肾：上下径 63mm，左右径 29mm；左肾：上下径 96mm，左右径 39mm；肾脏 ECT 检查示：1. 右肾体积偏小，右肾 GFR：28.3ml/min；2. 左肾 GFR：93.6ml/min；考虑右肾功能不全；全腹 CT 示：右肾萎缩，右肾血管未见狭窄，未见局部压迫。

因患儿病程中右肾进行性萎缩，已排除继发因素所致，故高度考虑存在基因突变致病可能性大。为进一步明确病因，经患儿家长同意后，取患儿及父母外周

静脉血各 2ml，使用全基因组测序方法进行测序，结果显示患儿存在 *GREB1L* 基因 c.4688A>G 杂合突变，突变源自母亲，但母亲尚无临床表型，具体结果如表 1、图 1 所示。

由表 1 可得知，该患儿 *GREB1L* 基因的突变在第 18 号常染色体 19088505 位置的第 4688 碱基。该处在正常情况下为腺嘌呤（A），先证者的父亲表型正常且基因型与野生型相同，而其母亲虽表型正常但基因发生改变，由腺嘌呤突变成鸟嘌呤（G）并遗传给后代。先证者此处的碱基由 A 变异成 G，使得其第 1563 位氨基酸由天冬酰胺（Asn）变为丝氨酸（Ser），为错义突变，该位点为 A/G 杂合，见图 1。该突变在先证者上的变异深度与总深度的比值为 563/1174，其父亲为野生型，比值为 0/729；而其母亲为杂合型，比值为 307/590。

致病性分析：根据美国遗传学及基因组学学会（ACMG）指南（2015 年）[1]，该病例基因错义变异被评级为可能致病 (Likely pathogenic)，致病证据：PM1+PM2+PP2+PP3。中等致病证据 PM1：变异位于致病热点区（突变左右 10bp 范围内存在 3 个以上有害突变）；中等致病证据 PM2：在所有正常人群数据库频率小于 0.0005，为罕见变异；支持致病证据 PP2：在 GnomAD 数据库中属于 z-score≥3.09 的基因突变；支持致病证据 PP3：多种蛋白质危害预测软件（Polyphen2 和 mutationtaster 等）预测出变异对基因(基因产物)有影响。本例患儿临床表现符合 *GREB1L* 基因突变相关的部分临床特征，因该基因突变具有不完全外显，或可解释母亲携带同样突变基因但表型正常的现象。综上所述，提示本案例 *GREB1L* 基因变异的危害性与患者表型存在相关性。

讨论　患儿就诊时以肾病综合征、右侧肾萎缩为主要表现，不明原因肾萎缩提示可能为复杂的遗传性疾病。经全基因组测序技术确诊存在 *GREB1L* 基因突变。近几年，*GREB1L* 基因被鉴定是肾发育不良的致病新基因。2017 年 Brophy 等首次在 2 个肾发育不全的家系中发现了 *GREB1L*（Growth regulation by estrogen in breast cancer 1-like）基因变异，通过 CRISPR/Cas9 技术将变异引入斑马鱼和小鼠模型并证实 *GREB1L* 基因变异和肾发育不良相关[2]。

继 2017 年以来，全球共报道了 76 个 *GREB1L* 突变位点[3-7]，携带致病突变的个体可能存在各种系统器官的发育异常，包括肾脏、膀胱、子宫、骨骼、耳朵[3]。本报道的先证者及其母亲存在相同的 *GREB1L* 基因杂合突变位点

（c.4688A>G），未见文献报道，可能扩展了与肾发育不良相关基因突变谱。多项研究发现即便携带相同致病变异位点，患者的临床表现不完全相同。Wang 等在一个中国家系中发现 *GREB1L* 基因杂合突变，先证者为 2 岁女孩，临床表现为右侧肾萎缩，祖父患左侧肾萎缩，父亲为致病基因携带者，但无临床表现[4]。Herlin 等在一个家系中发现了一个 *GREB1L* 的共分离错义突变，该家系 2 名女性表亲有生殖系统发育不全合并单侧肾发育不全，1 名男性亲属单侧肾发育不全，还包含 1 例因双侧肾发育不全而未能出生的男性胎儿[8]。Schrauwen 等报道了一例 *GREB1L* 基因突变合并先天性内耳畸形、听力异常，但缺乏肾脏系统异常表现[6]。临床表现的异质性说明了 *GREB1L* 基因表达的复杂性。

GREB1L 基因的遗传方式为常染色体显性遗传，具有不完全外显性。同一家系中即便多人携带同样的杂合变异，有人症状严重，有人症状轻微，有人无临床表现[9, 10]。本病例先证者出现右侧肾萎缩，携带相同突变位点的母亲无临床表型，与国外相关报道发病特点相符合，我们认为 *GREB1L* 杂合变异可能需要额外的遗传因素或环境因素来实现完全外显率。Herlin 等认为同卵双胞胎存在不同表型也一定程度上支持环境病因学[11]。他还指出 *GREB1L* 变异基因只有来自母亲时，才会出现表型[8]。但有报道发现携带来自父系的突变 *GREB1L* 的个体也可出现肾发育不良表型，但死亡率更高[5]。据统计，约占 75%的病例中的变异基因源自母亲，这种母性偏差可能与基因印迹有关，还有可能是由于 *GREB1L* 变异更会影响男性生育能力，导致父系遗传率较低[8, 9]。

GREB1L 基因变异导致肾发育不良的机制尚未明确。有研究表明 *GREB1L* 基因是视黄酸受体基因的共激活因子，而视黄酸参与胚胎发育过程中的多种生物过程，GREB1L 基因的表达对脊柱动物的肾脏系统的细胞分化、形态发生和细胞稳态有重要影响[11]。De Tomasi 等使用 RNA 原位杂交技术通过原位杂交，证实了 *GREB1L* 基因在小鼠胚胎期的肾源性区表达，提示 *GREB1L* 基因在小鼠和人类的胚胎期肾脏发育起着重要作用[9]。目前多认为 *GREB1L* 基因与先天性肾发育不良相关，现有的报道均未对携带致病突变但无临床表型的患者进行随访，因此 *GREB1L* 基因对儿童成长期间肾脏发育的作用有待进一步探讨。本病例患儿 2 岁时超声提示双肾大小正常，随后出现进行性右侧肾萎缩，属于在生长发育过程中出现的单侧肾萎缩，是国内外首例后天性肾萎缩合并 *GREB1L* 基因突变的报道，

可能拓宽了 *GREB1L* 基因变异的临床谱，提示该基因异常可能导致儿童生长发育过程中肾脏萎缩，基于此，我们将对该患儿的肾脏发育情况进行长期随访。未来需要更深入的机制研究，以及相关位点的验证，以明确 *GREB1L* 基因对人类肾脏发育的作用机制。

综合文献分析，*GREB1L* 基因突变临床表现多为先天性肾发育不良，且存在不完全外显性。本例患儿为国内外首例 *GREB1L* 基因突变合并后天性单侧肾萎缩。*GREB1L* 基因突变位点 c.4688A>G 杂合突变为新发位点，未有文献报道。本病例可能拓展了与肾发育不良相关的基因突变谱和临床谱。

作者贡献：孙涛负责文章的构思与设计及论文的撰写和修订；彭映潮、史卓负责文献资料收集和图表绘制；高春林负责文章审校，参与分析与讨论；夏正坤负责文章的质量控制，整体监督。

本文无利益冲突。

【参考文献】

[1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.

[2] Brophy PD, Rasmussen M, Parida M, et al. A Gene Implicated in Activation of Retinoic Acid Receptor Targets Is a Novel Renal Agenesis Gene in Humans [J]. Genetics, 2017, 207(1):215-228. doi:10.1534/genetics.117.1125

[3] Schrauwen I, Liaqat K, Schatteman I, et al. Autosomal Dominantly Inherited GREB1L Variants in Individuals with Profound Sensorineural Hearing Impairment [J]. Genes (Basel), 2020, 11(6). doi: 10.3390/genes11060687.

[4] Wang A, Ji B, Wu F, et al. Clinical Exome Sequencing Identifies a Novel Mutation of the GREB1L Gene in a Chinese Family with Renal Agenesis [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2020, 24(8):520-526. doi: 10.1089/gtmb.2020.0036.

[5] Jacquinet A, Boujemla B, Fasquelle C, et al. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital adysplasia and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome [J]. Clin Genet, 2020, 98(2):126-137. doi: 10.1111/cge.13769.

[6] Schrauwen I, Kari E, Mattox J, et al. De novo variants in GREB1L are associated with non-syndromic inner ear malformations and deafness [J]. Hum Genet, 2018, 137(6-7):459-470. doi:10.1007/s00439-018-1898-8.

[7] Mallett AJ, Quinlan C, Patel C, et al. Precision Medicine Diagnostics for Rare Kidney Disease: Twitter as a Tool in Clinical Genomic Translation [J]. Kidney Med, 2019, 1(5):315-318. doi: 10.1016/j.xkme.2019.06.006.

[8] Herlin MK, Le VQ, Højland AT, et al. Whole-exome sequencing identifies a GREB1L variant in a three-generation family with Müllerian and renal agenesis: a novel candidate gene in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. A case

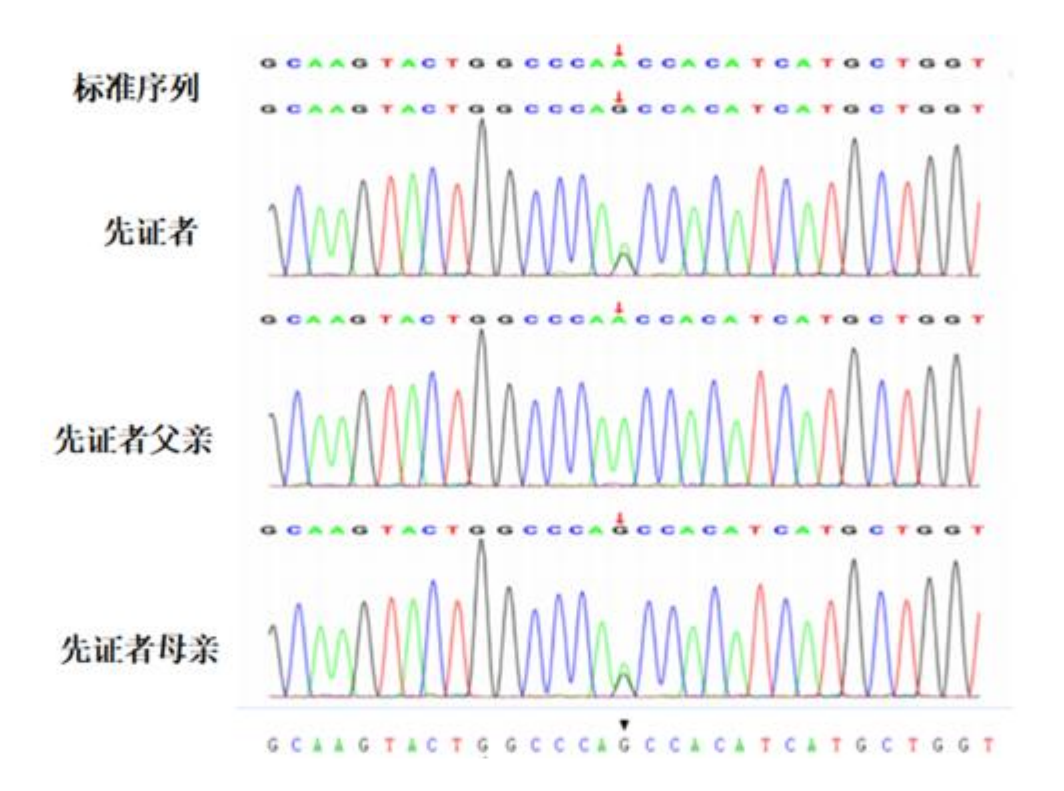
report [J]. Hum Reprod, 2019, 34(9):1838-1846. doi: 10.1093/humrep/dez126.
[9] De Tomasi L, David P, Humbert C, et al. Mutations in GREB1L Cause Bilateral Kidney Agenesis in Humans and Mice [J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(5):803-814. doi:10.1016/j.ajhg.2017.09.026.
[10] Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R, et al. Exome-wide Association Study Identifies GREB1L Mutations in Congenital Kidney Malformations [J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(5):789-802. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.018.
[11] Herlin MK, Petersen MB and Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1):214. doi: 10.1186/s13023-020-01491-9.

表 1　全外显子测序显示基因变异结果

基因	序号	染色体位置	核酸改变(外显子号)	氨基酸改变(变体号)	RS 号	ACMG 致病等级	先证者*(男)	父 *(正常)	母 *(正常)	相关疾病(OMIM 号)，遗传方式
GREB1L	1	chr18:19088505	c.4688(exon27)A>G	p.N1563S(p.Asn1563Ser)(NM_001142966)	rs974430068	可能致病	杂合 563/1174	野生型 0/729	杂合 307/590	肾脏发育不全/发育不良 3 型 ；RHDA3(OMIM:617805),AD,AD(ADIP)

注：*表示该变异位点的携带状态和变异深度与总深度的比值；AD：常染色体显性遗传病；ADIP：具有不完全外显的常染色体显性遗传

图 1　患儿 *GREB1L* 基因 c.4688A>G 杂合突变及家系验证


标准序列
先证者
先证者父亲
先证者母亲